

UNIVERSITE DE MONTPELLIER

FACULTE DE MEDECINE

N° 2

Traitement de Méningite pneumococcique par la Pénicilline et les Sulfamides

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine de Montpellier

le 9 Juillet 1946

par

RAMSÈS Yacoub Massoud

né le 12 Juin 1920 à Sannouris-Fayum (Egypte)

pour obtenir le grade de docteur en médecine

(Doctorat d'Université)

Examineurs
de la Thèse

{	MM. JANBON, professeur, <i>président.</i>	{	<i>assesseurs.</i>
	HARANT, professeur.		
	BERT, agrégé.		
	CADERAS de KERLEAU, agrégé.		

IMPRIMERIE
CAUSSE, GRAILLE ET CASTELNAU
7, rue Dom-Vaissette
MONTPELLIER

1946

**Traitement de Méningite pneumococcique
par la Pénicilline et les Sulfamides**

Traitement de Méningite pneumococcique par la Pénicilline et les Sulfamides

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine de Montpellier

le 9 Juillet 1946

par

RAMSÈS Yacoub Massoud

né le 12 Juin 1920 à Sannonris-Fayum (Egypte)

pour obtenir le grade de docteur en médecine

(Doctorat d'Université)

Examineurs de la Thèse	{	MM. JANBON, professeur, <i>président</i> . HARANT, professeur. BERT, agrégé. CADERAS de KERLEAU, <i>assesseurs</i> . agrégé.	}
---------------------------	---	--	---

IMPRIMERIE
CAUSSE, GRAILLE ET CASTELNAU
7, rue Dom-Vaissette
MONTPELLIER

1946

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Professeurs

Chaires:

Anatomie.	MM. J. DELMAS.
Histologie.	TURCHINI.
Physiologie.	HEDON.
Chimie biologique médicale et toxicologie	CRISTOL.
Physique médicale	PECH
Anatomie pathologique et médecine expérimentale.	BAUMEL.
Microbiologie.	PAGES.
Pathologie et thérapeutique générales	JANBON.
Thérapeutique et matière médicale.	PUECH.
Hydrologie thérapeutique et climatologie.	CARRIEU.
Hygiène.	VIDAL.
Médecine légale et médecine sociale	BOULET.
Pathologie médicale et clinique propédeutique	L. RIMBAUD.
Clinique médicale	GIRAUD, <i>doyen</i> .
—	MASSABUAU.
Clinique chirurgicale	LAPEYRE.
—	N. . . .
Clinique obstétricale	EUZIERE, <i>doyen honor.</i>
Clinique des maladies mentales et nerveuses	BOUDET.
Clinique des malad. des enfants et hyg. du 1 ^{re} âge.	MARGAROT.
Clinique de dermato-syphiligraphie	ETIENNE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.	JEANBRAU, <i>assesseur</i> .
Clinique des maladies des voies urinaires	AIMES.
Clinique gynécologique	DEJEAN.
Clinique ophtalmologique.	TERRACOL.
Clinique d'oto-rhino-lar. et chir. maxillo-faciale.	HARANT.
Histoire naturelle, médicale et parasitologie	

Charges de cours:

Anatomie.	LAUX.
Histologie.	GRANEL.
Radiologie.	LAMARQUE.
Chimie	MONNIER.

Professeurs honoraires

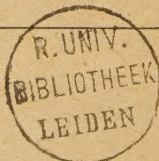
MM. BERTIN-SANS, CABANNES
GALAVIELLE, VIRES, VILLARD, GRYNFELTT, RICHE

Chargés d'enseignements complémentaires

MM.	MM.
Microbiologie.CARRERE, <i>agrégé</i> .	Clinique de la tuberculose.VIDAL, <i>professeur</i>
—	Pathologie et pro-MOURGUE-
—	pédeutique chirur.MOLINES, <i>agr.</i>
Pathologie médic. .BOUCOMONT, <i>agr.</i>	Pathologie chir.TRUC, <i>agrégé</i> .
— — — BERT, <i>agrégé</i> .	Chirurgie expérim.
Propédeutique méd.P. RIMBAUD, <i>agr.</i>	Médecine opératoireROUX, <i>agrégé</i> .
Clinique interne . .PUECH, <i>profess.</i>	Accouchements.CADERAS
Clinique des mala-	— de KERLEAU, <i>agr.</i>
dies contagieuses.JANBON, <i>profess.</i>	Stomatologie.HOUPERT, <i>Dr en Méd</i>

Agrégés en exercice

MM.		MM.
Médecine.P. RIMBAUD.	Bactériologie.	CARRERE.
—BOUCOMONT.	Chirurgie.	MOURGUE-
—BERT.	—	MOLINES
—LAFON, <i>ch. d'agr.</i>	Urologie.	ROUX.
PhysiologieLOUBATIERES,	Accouchements	TRUC.
— <i>ch. d'agr.</i>		CADERAS
		de KERLEAU.



A LA MEMOIRE DE MES GRANDS-PARENTS
ET DE MON FRERE

Pieux Souvenirs.

A MES PARENTS

*Reconnaissance et affections filiales
qui dépassent toutes mes paroles.*

A MES SŒURS ET FRERE

Témoignage de ma tendresse.

A MES BEAUX-FRERES ET MA BELLE-SŒUR

*Je les unis dans un même sentiment
d'affection et de tendresse.*

A MES AMIS DE FRANCE ET D'EGYPTE

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE,
Monsieur le Professeur JANBON
Professeur de Thérapeutique et matière médicale

Nous sommes particulièrement touchés par l'honneur qu'il nous fait aujourd'hui en acceptant de présider notre Jury.

Qu'il veuille bien trouver ici le modeste témoignage de notre profonde gratitude.

A Monsieur le Professeur H. HARANT
Professeur d'Histoire naturelle médicale
et parasitologie

*Notre estime pour vous est grande et
notre reconnaissance est sincère.*

A Monsieur le Professeur agrégé BERT
Profonde reconnaissance.

A Monsieur le Professeur agrégé
CADERAS DE KERLEAU,
Chargé de l'enseignement et Clinique obstétricale

*Témoignage de vive et respectueuse
gratitude.*

A NOS MAITRES DE LA FACULTE
ET DES HOPITAUX DE MONTPELLIER

AVANT-PROPOS

Les premières lignes du travail que nous présentons témoignent avant toute chose de la profonde reconnaissance qui nous anime à l'égard de nos Maîtres.

C'est avec une légitime fierté qu'une fois rentré dans notre pays, nous pourrons nous réclamer d'une Faculté de France, de la vieille école Montpelliéraine.

C'est à leur enseignement précis, à leurs conseils éclairés et désintéressés, à leurs exemples que nous devons tout ce que nous possédons aujourd'hui de nos connaissances pratiques et théoriques.

Nous serions fiers d'être l'interprète fidèle de la science française dans notre pays qui a toujours entretenu avec la France d'étroites relations culturelles.

Traitement de Méningite pneumococcique par la Pénicilline et les Sulfamides

INTRODUCTION

Les méningites à pneumocoques sont parmi les méningites purulentes, celles que l'on rencontre le plus souvent dans la pratique courante. Leur fréquence est réelle et se place au deuxième rang parmi les méningites purulentes après les méningites à méningocoques. Or, si les méningites à méningocoques sont actuellement avec les moyens de traitement dont nous disposons, des méningites particulièrement bénignes, il est loin d'en être de même des méningites à pneumocoques. Nous essayerons de montrer les causes qui conditionnent leur gravité. En fait parmi les six observations qu'il nous est possible de rapporter, deux seulement se sont terminées par la guérison. D'un point de vue purement mathématique, une telle proportion de deux sur six (soit 33 % de guérison) serait décevante et marquerait même un recul sur le traitement sulfamidé (puisque des chiffres de l'ordre de 50 à 60 pour cent ont été parfois admis). Nous verrons en réalité que le point de vue statistique est une manière assez fautive pour apprécier la valeur d'une thérapeutique et qu'il faut surtout insister sur le fait, que, dans toute série d'observations, il est peu de cas qui soient réellement comparables, qu'il est plus instructif d'étudier les échecs et leurs causes sous un angle qualitatif. C'est ce que nous allons essayer de faire après avoir rapporté dans ses grandes lignes l'état actuel du traitement des méningites à pneumocoques.

CHAPITRE PREMIER

L'évolution du traitement des méningites à pneumocoques

(A) JUSQU'À LA DECOUVERTE DE LA SULFAMIDOTHERAPIE:

Le diagnostic de méningite à pneumocoques équivalait pratiquement à un arrêt de mort, et l'on ne connaissait aucun traitement efficace. La sérothérapie antipneumococcique, la vaccination sous-cutanée ou intrarachidienne s'avéraient totalement impuissantes. On signalait sans doute quelques cas qui s'étaient terminés favorablement; ces observations réunies par GERMENOT (thèse Paris 1935) représentent une infime proportion des cas et autorisaient à considérer les méningites à pneumocoques comme comportant pratiquement un pronostic fatal.

(B) LA SULFAMIDOTHERAPIE:

Elle marquait un réel progrès dans le traitement des méningites à pneumocoques. Il est certain que lorsqu'on considère actuellement les premiers essais de chimiothérapie dans les méningites pneumococciques; les immenses espoirs que l'on avait fondés sur les sulfamides après avoir obtenu les premiers succès paraissent aujourd'hui moins légitimes.

Les premiers succès thérapeutiques obtenus d'abord avec la para-amino-phényl-sulfamidé, puis avec le 693

étaient évidemment très encourageants. Quelques succès furent également obtenus avec le sulfathiazol et d'une manière générale, la plupart des produits employés eurent à leur actif un certain nombre de succès.

Toutefois, si l'on veut apprécier d'une manière globale l'efficacité de la sulfamidothérapie dans les méningites pneumococciques, les chiffres donnés par les statistiques sont assez variables. Si l'ensemble de cinq statistiques américaines donnaient 38 pour cent de guérisons, par contre HURIEZ et PARIS en 1941 (1) comptaient 81 guérisons sur 140 cas, soit une proportion de 57,85 pour cent. Ce chiffre est difficilement acceptable et donne une fausse conception de la gravité des méningites à pneumocoques qui demeureraient toujours redoutables malgré les progrès accomplis : gravité des formes infantiles ; des méningites primitives et même des formes secondaires à localisations respiratoires.

Les conditions même de la sulfamidothérapie imposées par la localisation méningée du pneumocoque ont permis de bien mettre en évidence les causes des succès, des échecs et d'un certain point de vue l'étude objective des échecs thérapeutiques se montre ici beaucoup plus instructive que les comptes rendus pleins d'enthousiasme des cas de guérison. La nécessité d'employer des doses massives de sulfamides, à la limite de tolérance de l'organisme souvent préconisée comme la seule chance de succès, faisant en fait de la sulfamidothérapie une arme à double tranchant. Si l'obtention de hautes concentrations de sulfamides dans les humeurs était évidemment d'une efficacité certaine et permettait d'obtenir rapidement la disparition des pneumocoques dans le L. C. R., par contre l'emploi des doses massives exposait non seulement à des accidents d'intolérance toujours possibles et souvent imprévisibles, mais encore

donnait lieu à des phénomènes particulièrement bien étudiés dans les travaux de M. le Professeur JANBON. Les phénomènes de sulfamido-conjugaison diminuent parfois dans de notables proportions la concentration de sulfamide libre active dans les humeurs et surtout les phénomènes de blocage tissulaire (notamment dans les organes glandulaires et les centres nerveux) expliquent certains échecs thérapeutiques. Ces faits ont été non seulement observés dans les méningites à pneumocoque (JANBON, CHAPTAL, LAZERGES et VEDEL) (2) mais encore dans certaines méningites à méningocoques dont l'évolution mortelle ne peut-être interprétée qu'en fonction du blocage tissulaire des sulfamides. Ces phénomènes semblent être d'une portée générale dans la Sulfamidothérapie (voir notamment les nombreux travaux de JANBON concernant le 693, le 2090 et le 1162 F.) (3).

Aussi la découverte de nouvelles sulfamides notamment dans la série des sulfamides pyrimidiques, qui ont des propriétés assez différentes de celles des produits antérieurs, a-t-elle ouvert un nouveau chapitre du traitement des pneumococcies. Leurs applications au traitement des méningites à pneumocoques sont encore récentes et les résultats sont difficiles à juger dans leur ensemble. Mais l'intérêt de ces dérivés pyrimidiques réside surtout dans leur association à la pénicillothérapie. Cette association étant considérée généralement comme indispensable. Nous insisterons plus loin sur ces faits.

En fait, la guérison des méningites pneumococciques demeure dans l'ensemble une éventualité assez rare et il semble bien que lorsque celle-ci se produit, elle est nette et rapide bien que dans le cas rapporté par JANBON et COSTE en 1941 (4), la guérison définitive peut-être obtenue seulement après 34 jours de traitement, après

plusieurs phases d'aggravation et d'amélioration. C'est là une éventualité exceptionnelle et dans l'ensemble des cas, les formes résistantes plus de 3 ou 4 jours ont peu de chances de guérir (voir JANBON et Mlle GIRARD) (5).

Le pronostic de la méningite pneumococcique demeure donc très sombre. Ainsi MARTIN, NITTI, SUREAU et BERROD (6) écrivaient récemment: « Il n'en reste pas moins vrai que la méningite à pneumocoque demeure malgré les sulfamides, une méningite redoutable pour laquelle le secours de la pénicilline semble particulièrement indiquée ».

(C) LA PENICILLO-THERAPIE DANS LES MENINGITES A PNEUMOCOQUES allait-elle permettre d'en améliorer le pronostic?

De grands espoirs pouvaient en effet être fondés sur la pénicilline. La grande sensibilité du pneumocoque à la pénicilline (quoique cette sensibilité puisse varier suivant les souches microbiennes); le caractère très peu toxique du médicament, la possibilité d'associer au traitement général un traitement local portant le produit au niveau même des foyers d'infections, la possibilité enfin d'entreprendre en même temps le traitement par les sulfamides permettaient de fonder de grands espoirs sur la pénicillothérapie.

En fait, les statistiques établies d'après les résultats obtenus en Angleterre et en Amérique apportent des proportions de guérisons très élevées: sur un total de 57 cas traités, 38 guérisons (65,3 pour cent) et 19 morts (37,7 pour cent). Certaines séries d'observations apportent même des résultats encore plus satisfaisants: ainsi WARWIG et SMITZ, en 1944, apportent 11 guérisons sur 12 cas. HAFFORD, MARTIN, HAGEMANN et WOOD, en 1945,

apportent 8 guérisons sur 9 cas. Enfin une étude de SWEET, DUMOTT, STARLEY et LOPPER, en 1945, fait ressortir l'amélioration apportée par la pénicillothérapie sur la sulfamido-thérapie: sur 56 cas, 40 ont été traités par la sulfa-diazine ou la sulfa-mérazine avec seulement 3 guérisons, tandis que, sur 16 cas traités par la pénicilline, on note 7 guérisons.

En France, il est encore difficile d'apprécier l'ensemble des résultats obtenus par la pénicillothérapie dans les méningites à pneumocoques. Il n'est guère possible de juger une méthode thérapeutique d'après des publications qui ne font état que de quelques cas isolés. MATTEE et RECORDIER (7) toutefois, ont réuni en un an 16 cas de méningites à pneumocoques avec 12 guérisons, soit 75 pour cent des cas. Ce sont là des résultats très satisfaisants dans une affection aussi redoutable.

CHAPITRE II

La conduite du traitement des méningites à pneumocoques par la pénicilline

Après quelques tâtonnements inévitables dans l'emploi d'une thérapeutique nouvelle, les méthodes et les règles du traitement des méningites pneumococciques par la pénicilline ont été rapidement fixées et en dehors de quelques différences dans les techniques employées, l'essentiel du traitement semble actuellement fondé sur l'association pénicilline-sulfamides préconisée par la majorité des auteurs.

(A) *La Pénicilline* utilisée est la pénicilline sodique diluée dans l'eau distillée ou le sérum physiologique, en solution contenant 5.000 ou 10.000 unités oxford par cm³. Le mode d'emploi de la pénicilline dans les méningites à pneumocoques est avant tout fixé par les conditions particulières de diffusion de la pénicilline dans l'organisme et par la nécessité d'atteindre le pneumocoque dans sa localisation méningée.

1. *Le Traitement local*, portant la pénicilline au lieu même de l'infection est un élément essentiel du traitement. En effet, l'expérience montre que chez l'individu normal, la pénicilline ne passe pas du sang dans le L. C. R. et de même que la pénicilline injectée dans le L. C. R. ne passe pas dans le sang (BUMERKAMP et KEEFER. Chez les sujets atteints de méningites, la perméabilité de la barrière hémoméningée à la pénicilline semble nettement accrue dans les deux sens. Le passage

de pénicilline du sang dans le L. C. R. (ROSENBERG et SYLVESTER), rend légitime le traitement par la voie générale et d'autre part le passage de la pénicilline du L. C. R. dans le sang entraîne une diminution rapide de la concentration du produit dans le L. C. R., qui oblige la répétition des injections in-situ. En pratique, le traitement local peut-être conduit de la façon suivante :

a) *Doses*: On admet d'une manière générale que les doses de 5 à 10.000 unités chez le nourrisson; de 10 à 20.000 unités chez l'adulte sont suffisantes pour chaque injection. On a parfois même décrit des réactions méningées notamment des réactions cellulaires avec des doses très élevées de pénicilline (CAIRNS, DUTHIE, LEVINE et SMITH, etc...).

b) *Fréquence des injections*: malgré l'augmentation de la perméabilité méningée, le rythme de deux injections par jour, toutes les 12 heures, semble suffisant pour maintenir dans le L. C. R. une concentration convenable de pénicilline. C'est le rythme qui a été adopté chez la plupart des malades dont nous rapportons plus loin les observations.

c) *Voies d'injection*: Les lieux d'injection de la pénicilline sont fixés par les conditions particulières de chaque cas.

La voie lombaire est la plus habituellement employée. Elle ne comporte aucune difficulté technique spéciale. La dose de pénicilline diluée dans 10 à 20 cc. de sérum physiologique est injectée lentement après soustraction d'une quantité de L. C. R. égale au volume de solution à injecter. L'injection est toujours parfaitement tolérée.

La Voie Sous-Occipitale: Elle peut être parfois indispensable, lorsqu'un blocage existe au niveau des méninges rachidiennes. Nous avons utilisé cette voie chez un de nos malades.

Enfin la Voie Ventriculaire: Elle peut aussi devenir nécessaire. CAIRNS, DUTHIE, LEVINE et SMITH ont montré que la communication entre les ventricules latéraux et le rachis est parfois bloquée et oblige à associer les injections ventriculaires aux injections rachidiennes.

Le traitement local a pu parfois être employé seul et assurer la guérison de quelques cas.

D'une manière générale, en présence d'une méningite purulente, nous pensons que l'injection locale de pénicilline dès la première ponction lombaire, avant même la recherche et l'identification du germe en cause est une excellente mesure de prudence qui permet d'attendre le résultat du laboratoire.

2. *La Pénicillo-thérapie par Voie Parentale.*

Elle doit être associée au traitement local dans la plupart des cas. Cette voie est rendue légitime par le passage probable de pénicilline du sang dans le L. C. R. au cours des méningites et par la possibilité d'autres localisations pneumococciques.

La Voie intra-musculaire: Elle est la plus courante au rythme d'une injection toutes les 3 heures de 5, 10 ou 20.000 unités de pénicilline.

La Voie intra-veineuse: intermittente, présente peu d'avantage sur la voie I. M. Par contre la perfusion veineuse continue, peut être parfois nécessaire et a donné d'excellents résultats: guérison définitive en 4 jours dans une observation de méningite à pneumococque ayant résisté jusque là à la sulfamidothérapie et à la pénicillothérapie I. M. et intra-rachidienne (BOUCOMONT, BOSCH, LATOUR et Mlle DUTARTE).-(8).

(B) *LA SULFAMIDO-THERAPIE ASSOCIEE:*

La nécessité d'associer les sulfamides à la pénicilline est encore admise comme une importante condition du

succès (WARWIG et SMITH, STARLEY et LOPPER, MARTIN, NITTI et SUREAU).

1) *Les Sulfamides utilisées*: Elles sont surtout des dérivés pyrimidiques, dont l'emploi s'est répandu en France presque en même temps que celui de la pénicilline. Ces dérivés possèdent des propriétés spéciales (activité particulièrement nette sur les pneumocoques; grande tolérance de l'organisme à leur égard; lenteur de leur élimination permettant ainsi d'obtenir de hautes concentrations dans les humeurs, etc..) sur lesquelles nous pouvons nous étendre, mais qui en font des produits de grande valeur dans le traitement des méningites à pneumocoques.

La Sulfadiazine qui, d'après l'expérience des auteurs américains, donnerait lorsqu'elle est employée seule, des résultats décevants dans le traitement des méningites pneumococciques (WINTERS et JANNEY: 1 décès; STRAUSS et PETERSEN: 4 décès; PETERSEN et GOODWIN: 5 décès sur 8 cas. Elle a cependant été employée avec succès par MARTIN, SUREAU, BOURCART et RABOUOT, en 1943 (9) en utilisant des doses très élevées (1 gr. 20 par kg. de poids).

La Méthyldiazine: (2.632 R. P. ou sulfamerazine). — C'est un dérivé méthylé de la sulfadiazine. Elle a également permis à elle seule la guérison d'une méningite à pneumocoques malgré la gravité de cas traité et l'apparition d'une rechute (observation de GENNES, MAHOUEAU, CHARTRAIN et BASSET). (10). La grande tolérance de l'organisme au produit a permis d'employer sans accident 500 gr. de méthyldiazine en deux mois.

Enfin la Sulfamethazine: (dérivé diméthylé de la sulfadiazine) compte un succès dans une observation de PACKENHAM-WNLISH; et la sulfa-pyrazine (isomer de la

sulfadiazine) a donné 2 succès sur 3 cas de méningites pneumococciques (VADERGRIFT).

L'association de ces produits à la pénicilline, surtout de la sulfadiazine et de la méthyldiazine obéit aux règles générales de la sulfamidothérapie. L'administration de doses massives est ici possible, elle exige cependant un contrôle minutieux de l'état clinique et une attention toute particulière aux moindres signes d'intolérance.

(C) LA DUREE DU TRAITEMENT: Elle ne peut être fixée d'une façon précise. Elle se fondera sur l'évolution particulière de chaque cas.

1) *L'Evolution clinique* apporte des renseignements qui ne sont pas négligeables. L'étude du syndrome neurologique a une valeur indiscutable et se trouve bien souvent négligée dans beaucoup d'observations étrangères qui s'intéressent plus aux conditions techniques du traitement qu'à l'analyse complète des cas traités. L'étude du syndrome méningé, des manifestations nerveuses surajoutées et liées souvent à l'atteinte encéphalitique plus ou moins profonde (omnubilation ou coma; manifestations convulsives; troubles du tonus; modifications des reflexes; troubles neuro-végétatifs; instabilité thermique et tensionnelle, etc.), l'examen ophtalmoscopique décelant l'œdème infectieux de la pupille.. etc., sont des éléments très importants pour fixer le pronostic, diriger le traitement et rechercher certaines indications particulières.

Surveillance de l'état cardio-vasculaire et pulmonaire et notamment de l'élimination urinaire (contrôle de débit urinaire, recherche des hématuries occultes, des cylindres, des cristaux de sulfamides; dosages fréquents de l'azotémie, etc.). Enfin surveillance hématologique.

2. *L'Evolution des signes liquidiens*: sous l'influence du traitement est enfin essentielle pour fixer la conduite thérapeutique et la durée du traitement:

Les caractères *macroscopiques* du liquide: aspect, tension, recherche systématique des blocages.

L'analyse bactériologique, recherchant non seulement la présence des germes, mais leur abondance, leur aspect (germes intacts ou altérés, etc.) et ensemencement du liquide qui décèlera souvent la rechute lorsque l'examen direct se montre négatif.

La formule cytologique: nombre, nature des éléments cellulaires et degré d'altération.

L'analyse chimique: surtout taux de la glycorachie dont les variations paraissent avoir une grande valeur pronostique et taux de l'albuminorachie qui peut atteindre des chiffres parfois élevés.

L'évolution du L. C. R. grâce aux ponctions biquotidiennes dans un but thérapeutique peut être suivie chaque jour dans tous ses éléments dont chacun a sa valeur diagnostique ou pronostique.

En fait, malgré le nombre des éléments d'appréciation dont on dispose pour suivre l'évolution des méningites à pneumocoques, *il n'existe pas de critère absolu permettant d'affirmer une guérison définitive*. La tendance à la rechute de ces méningites est leur caractère évolutif le plus important. Aussi est-il permis de prolonger le traitement pénicilline-sulfamides quelques temps après la disparition de tout signe clinique et après le retour du L. C. R. à une formule normale.

(D) ENFIN CERTAINES INDICATIONS PARTICULIERES peuvent être fournies par l'étiologie de ces méningites: si dans les formes primitives et dans les formes secondaires à une infection pneumococcique des voies respiratoires, le traitement est dans ses grandes lignes celui que nous avons indiqué; par contre, certaines formes comportent en outre des indications thérapeutiques essentielles sans lesquelles

le traitement demeurera certainement inefficace: ce sont les méningites pneumococciques secondaires à un foyer d'infection de voisinage qui comportent une sanction chirurgicale indispensable.

1) Méningites pneumococciques d'origine otitique dans lesquelles le drainage chirurgical du foyer d'infection doit être associé à la pénicillothérapie (voir notamment une observation récente de MAYEUX et RABASTE) (11), qui insistent sur la transformation du pronostic de ces méningites par la pénicillothérapie.

2) Méningites Post-traumatiques: Souvent justiciables d'un traitement chirurgical concomitant (voir notamment les observations récentes de TAPIE et collaborateurs (12) concernant une méningite post-traumatique sulfamido-résistante chez un enfant de 11 ans guéri en une semaine par injections intra-rachidienne biquotidiennes de pénicilline (20.000 U. O.) et 10.000 I. M. toutes les deux heures. Voir également l'observation de MATTEI et collaborateurs (13) et celle de LANGERON (14).

CHAPITRE III

Les observations recueillies dans le service de M. le professeur JANBON

PREMIÈRE OBSERVATION. — Concerne un enfant de huit mois qui présente depuis le 29 décembre 1945, une otite aiguë, traitée le 31 décembre par paracentèse bilatérale du tympan: chute thermique à 37 degrés 8 dans la matinée du 1^{er} janvier 1946, mais le soir, élévation thermique à 40 degrés 3 et apparition d'une parésie du membre supérieur gauche. L'enfant est adressé d'urgence à la clinique Pasteur ce même jour, à 23 heures. La température est à 40 degrés 5, le pouls à 180. On ne note pas des signes méningés évidents à l'examen: pas de raideur rachidienne (sauf légère raideur de la nuque), pas de vomissements. Paralysie flasque du membre supérieur gauche et parésie du membre inférieur gauche, avec abolition des réflexes. Ptosis du côté droit et nystagmus horizontal permanent. La ponction lombaire montre un liquide trouble contenant de nombreux germes où prédominent les pneumocoques; 340 polynucléaires; albumines à 3 gr. 60; glucose à 0,39.

Dès l'entrée, mise en œuvre de la pénicillothérapie:
10.000 U. O. par voie intra-rachidienne.

10.000 U. O. par voie intra-musculaire, toutes les 3 heures.

Malgré le traitement, l'état s'aggrave rapidement: quatre heures après l'entrée, le pouls est devenu

incomptable et la respiration prend le type de la dyspnée de Cheynes-Stokes. Décès le 2 janvier vers 4 heures.

En résumé: méningo-encéphalite pneumococcique post-otitique à évolution suraiguë, ayant résisté à la pénicillothérapie (intra-rachidienne et I. M.) instituée au 4^e jour de l'otite et au 1^{er} jour de l'atteinte méningo-encéphalitique.

DEUXIÈME OBSERVATION. — Enfant de 13 mois présentant depuis le 7 février 1946 un état fébrile aux environs de 39 à 40 degrés, sans coryza, ni otite, ni pneumopathie. Rapide aggravation le 10 février malgré chute thermique spontanée à 36 degrés: agitation, puis apparition de convulsions généralisées et constatation des signes méningés pour lesquels l'enfant est adressé d'urgence à la clinique Pasteur le 11 février à 2 heures du matin.

A l'entrée, température à 37 degrés 3, tachycardie à 180. Pas de convulsions, mais coma profond. Le syndrome méningé est discret, la raideur rachidienne peu marquée; les membres inférieurs sont hypotoniques. Reflexes rotuliens et achilléens présents. Babaniski bilatéral. Ptosis du côté gauche. Auscultation pulmonaire normale.

La P. L. montre un liquide purulent, hypertendu, où l'analyse décèlera la présence de *très nombreux pneumocoques*, avec 400 polynucléaires; albumine à 4 gr. 20; chlorures à 5 gr. 60, glucose à 0 gr. 13.

Dès l'entrée, traitement par:

— *pénicilline* I. R.: 10.000 U. O.

— *soludagénan*: I. M. 1 gr. 50.

A partir de 10 heures, dès connaissance des résultats de l'analyse du L.C.R. prélevé dans la nuit, le traitement est ainsi modifié:

- Nouvelle injection de *pénicilline* I. R. (10.000 U.O.)
- *Pénicilline* I. M.: 10.000 U. O. toutes les 3 heures;
- 2.632 R. P.: par voie I. M.: 2 gr. d'emblée, puis 1 gr. toutes les 4 heures.

La deuxième P. L. effectuée 8 heures seulement après la première montrait un liquide toujours purulent, mais contenant *des pneumocoques peu nombreux*, 480 polynucléens, 2 gr. l'albumine et 0 gr. 28 de glucose.

Evolution: dans la matinée du 11 février, température à 39°3, coma toujours profond avec absence complète de contracture, hypotonie généralisée.

Décès dans l'après-midi vers 16 heures.

En résumé: méningite à pneumocoques d'allure primitive, avec signes d'atteinte encéphalitique, traité au 5^e jour par pénicillo-thérapie et sulfamido-thérapie associées. Echec du traitement qui demeure sans action sur l'état clinique, malgré un début d'amélioration des signes liquidiens (raréfaction des pneumocoques; augmentation de la glycorachie).

TROISIÈME OBSERVATION: Enfant de 2 mois et demi qui a présenté du 10 au 15 mars 1946 une pneumopathie aiguë à type de bronchite diffuse fébrile ayant paru rétrocéder rapidement. Apparition des premiers troubles nerveux dès le 25 mars sous forme de quelques contractions isolées dans les muscles de la face. Le 27 mars apparition de convulsions qui augmentent de fréquence et d'intensité les 28 et 29 mars, jusqu'à aboutir à un véritable état de mal convulsif. Pendant ces trois derniers jours, la température se maintient entre 38 degrés et 39 degrés.

A l'entrée à la clinique Pasteur le 29 mars, température à 38°4. L'enfant présente de nombreux accès convulsifs, tantôt généralisés, tantôt demi-convulsifs, avec déviation conjuguée de la tête et des yeux vers la droite.

Le syndrome méningé est très discret: contracture rachidienne très légère, pas de vomissement. Réflexes rotuliens et achilléens vifs, Babinski bilatéral. Pas de contracture des membres. Pupilles égales et réagissant à la lumière. Auscultation pulmonaire normale. Pas d'otorrhée.

Dès l'entrée à 15 heures, la rachicentèse effectuée au niveau de plusieurs espaces intervertébraux ne permet pas de retirer de L. C. R., même par aspiration à la seringue, révélant ainsi l'existence d'un blocage rachidien.

La ponction sous-occipitale ramène un liquide purulent, renfermant de très nombreux pneumocoques, 18.000 polynucléaires, 9 gr. 60 d'albumine, 0 gr. 12 de glucose, 6 gr. 10 de chlorures.

Traitement: Injection immédiate de 10.000 U. O. de pénicilline par voie sous-occipitale.

Pénicilline par voie I. M. 10.000 U. O. toutes les 3 heures.

2.632 R. P. par voie I. M., 2 gr. d'emblée, puis 1 gr. toutes les 4 heures.

Evolution: Le même jour, à 24 heures, persistance des accès convulsifs; vomissement, tachycardie à 160, polypnée. Une nouvelle ponction sous-occipitale ne permet pas de retirer de L. C. R. et ramène seulement à l'aspiration à la seringue des fragments de fibrine coagulée.

Le 30 mars, aggravation notable de l'état général. Température à 39°4, coma profond avec hypotonie musculaire généralisée, tachycardie à 180, polypnée.

Décès à 10 heures.

En résumé: méningite à pneumocoques du nourrisson, secondaire à une pneumopathie aiguë avec manifestations convulsives prédominantes. Echec du traite-

ment mixte pénicilline sulfamides (traitement tardif au 5^e jour, avec blocage rachidien déjà constitué).

QUATRIÈME OBSERVATION. — Malade de 52 ans, éthylique avéré, ayant présenté une pneumopathie aiguë (20-25 mars), au cours de laquelle apparaissent des céphalées et des vomissements (26-27 mars), qui paraissent céder à un traitement transitoire par le 2.090 (12 gr. en 24 heures le 30 mars). Du 3 au 8 avril, constitution d'un syndrome méningé aigu. Une première ponction, pratiquée seulement le 8 avril montre un liquide purulent contenant des pneumocoques, 3.000 polynucléaires, 2 gr. d'albumine, 0 gr. 42 de glucose et 5 gr. 80 de chlorures.

A l'entrée à la clinique Pasteur, le 8 avril, malade fébrile (38°5), agité et confus, présentant une contracture rachidienne intense. Pas de signes neurologiques associés aux signes méningés, pas de vomissements. Hémoculture négative, azotémie à 0 gr. 32. Une nouvelle P. L. confirme le diagnostic de méningite purulente et permet l'instauration immédiate du traitement:

- Pénicilline I. R.: 15.000 U. O. toutes les 12 heures;
- Pénicilline I. M.: 20.000 U. O. toutes les 3 heures;
- Sulfamidothérapie (adiazine) *per os*: 8 gr. par jour.

La conduite du traitement et l'évolution des signes liquidiens peuvent être résumées dans le tableau suivant:

L. C. R. aspect	Purulent	Purulent	Purulent	Purulent	Purulent	Purulent	Purulent
Germes ex-direct	Pneumo- coques	0	0	très rares pneumo- coques	0	0	0
Culture	0	0	0	0	0	0	0
Cytologie	3.000 poly- nucléaires	6.000 poly.	8.000 poly.	10.600 poly.	9.000 poly.	9.600 poly.	
Albumine	2 gr.	6 gr.	3 gr.	6,40	6,80	6,30	
Glucose	0,42	0,48	0,32	0,15	0,20	0,18	
Chlorures	5,80	5,90	6,50	6	6	6	
Azotémie	0,32			0,30			
Traitement							
I. R.	15.000	2 × 15.000	2 × 30.000	2 × 15.000	2 × 15.000	15.000	
Pénicilline							
I. M.	40.000	160.000	160.000	160.000	160.000	140.000	
Adiazine	9	8	8	8	8	8	

Dates	14 avril	15	16	17	18	19	20
L. C. R. aspect		Purulent			Louche		
Germes ex-direct		0			0		
Culture		0			0		
Cytologie		5.600 poly.			600 leuco 661 poly. 34 mono- lymphocyt. 8 gr. 0,32 6,60		
Albumine		7,20					
Glucose		0,30					
Chlorures		6,40					
Azotémie				0,25		0,25	
Traitement							
I. R.							
Pénicilline	80.000	80.000	80.000	80.000	130.000	210.000	360.000
I. M.							
Adiazine	8	8	6	6	6	6	6

Quelques faits particuliers doivent être soulignés ici dans l'évolution des signes liquidien : la stérilisation du L. C. R. est obtenue d'une manière effective le 12 avril au 5^e jour du traitement. Mais on note cependant la persistance d'une réaction cellulaire peut-être sans doute mise au compte des injections intrarachidiennes de la pénicilline, comme l'ont montré certains auteurs. Elle peut être aussi liée à la simple répétition des rachicentèses. En fait, cette réaction cellulaire diminuera rapidement avec la raréfaction des explorations rachidiennes (5.600 le 15 avril, 600 le 18 avril) et avec la cessation de la pénicillothérapie par voie rachidienne. Enfin l'augmentation progressive du taux de l'albuminorachie qui passe de 2 gr. à l'entrée, à 8 gr. le 18 avril est également intéressante à noter.

Evolution: Malgré le traitement qui comportera au total 1.840.000 U. O. de pénicilline par voie I. M., 200.000 U. O. par voie intra-rachidienne et 95 gr. d'adiazine en treize jours, malgré la stérilisation du liquide, on ne notera pas d'amélioration dans l'état clinique du malade, mais au contraire une aggravation régulièrement progressive jusqu'au décès du malade le 21 avril : persistance de la fièvre qui se maintient d'abord entre 38 et 39 degrés (8-17 avril), puis entre 39 et 40 degrés à partir du 18 avril ; persistance de la contracture rachidienne, sans vomissements, état confusionnel de plus en plus accentué évoluant progressivement vers le coma dans les trois derniers jours. En fait, à partir du 21 avril, en l'absence de toute manifestation pulmonaire, cardiaque ou rénale, le tableau est celui d'une atteinte encéphalitique avec subcoma, puis coma, légère déviation de la tête et des yeux vers la gauche, nystagmus spontané, tachycardie à 140-160, polypnée *sine materia*, hyperthermie, papilles très floues à l'examen ophtalmoscopique, avec œdème du secteur

nasal de la papille des deux côtés et abolition du réflexe photomoteur. Décès dans l'après-midi du 21 avril.

En résumé: méningite à pneumocoques de l'adulte, secondaire à une pneumopathie aiguë, tardivement traitée au 14^e jour de son évolution. Echec du traitement mixte pénicilline-adiazine, malgré stérilisation du L. C. R. au 5^e jour du traitement.

CINQUIÈME OBSERVATION (1). — Enfant de deux mois qui présente du 1^{er} au 5 septembre une infection rhinopharyngée au 4^e jour de laquelle apparaît une reprise thermique brusque, avec vomissements, tension de la fontanelle et constatation à la P. L. d'un liquide trouble. L'enfant est adressé à la clinique Pasteur le 6 septembre. A l'entrée, l'enfant est très pâle, tachycardique (180), polypneïque, hypothermique (36°5), il présente des accès convulsifs généralisés sur un fond de contracture permanente (nuque et membres) avec trismus. La fontanelle est très tendue. Les réflexes rotuliens et achilléens sont vifs; cutanés plantaires en flexion, mais Rossolimo et Mendel des deux côtés. A la P. L., L. C. R. trouble renfermant de nombreux pneumocoques, 3 gr. 60 d'albumine et 0 gr. 44 de glucose.

Dès l'entrée traitement par pénicilline I. R. (7.500 U. O.); pénicilline I. M., 2.500 U. Ot toutes les 3 heures.

Evolution: D'après la rachicentèse, disparition transitoire des convulsions qui réapparaîtront au cours de la nuit sous forme d'accès héli-convulsifs gauches.

Le lendemain (7 septembre) transformation de l'état du malade qui ne présente plus de convulsions mais demeure en contracture. Dès ce jour stérilisation du

(1) Les observations V et VI ont fait l'objet d'une communication antérieure de MM. JANBON, CHAPTAL, BERTRAND et BORIE-AZEAU à la Soc. des Sc. Méd. et Biol. de Montpellier (séance du 18 janvier 1946). (15)

L. C. R., 21 heures après le début du traitement. Du 7 au 11 septembre, l'amélioration clinique se confirme. Le 11 l'enfant étant apyrétique et l'état clinique paraissant devenu normal, arrêt de la pénicillothérapie.

Le 13 septembre, élévation thermique à 39 degrés, trismus, contracture des membres sans raideur rachidienne, tension de la fontanelle, état diarrhéique. Réapparition des pneumocoques dans le L.C.R. Reprise de la pénicillothérapie I.R. au rythme de 1 injection quotidienne de 7.500 U.O. par voie lombaire jusqu'au 20 septembre, amenant à nouveau la stérilisation définitive du liquide le 15, une amélioration clinique rapide. L'enfant sort guéri le 2 octobre 1945. La guérison s'est maintenue depuis la sortie, et l'enfant paraît avoir repris un développement normal.

Le traitement et l'évolution des signes liquidien peuvent être résumés dans le tableau suivant:

En résumé: Méningite pneumocoque du nourrisson, d'origine naso-pharyngée. Traitement par pénicillothérapie I. R. et I. M., amenant la stérilisation du L. C. R. en 21 heures et une amélioration clinique telle que le traitement peut être suspendu dès le 6^e jour. Rechute clinique et bactériologique deux jours après, jugulée rapidement par la pénicillothérapie intra-rachidienne seule.

Observation montrant la nécessité de prolonger le traitement au moins 8 à 10 jours après l'amélioration clinique et la normalisation de la formule liquidienne.

SIXIÈME OBSERVATION. — Enfant de 3 mois chez qui s'installe au décours d'une coqueluche un état méningé avec hyperthermie. Entrée à la clinique Pasteur le 3 octobre 1945. Température à 39°3. L'état est extrêmement grave préagonique: paleur extrême du faciès, subictère, convulsions, tantôt généralisées, tantôt localisées

Dates	Pénicilline I. M.	Pénicilline I. R.	Germes	Cytologie	Albumine	Glucose	Chlorures
6 sept.	12.500	7.500	Pneum. abond. conser.	530 poly.	3,60	0,44	7
7 sept. matin	20.000	5.000	Pneum. rare et altéré	6.080 po'y.	2,25	0,48	
soir		5.000	0	2.000 po'y.			
matin		5.000	0	1.120 po'y.			
8 sept.	20.000				1,90	0,59	
soir		5.000	0	1.300 poly.			
matin	20.000	5.000	0	168 poly.	1,50	0,38	
soir		5.000	0	156 poly.			
matin		5.000	0	871 lymph.	1,50		
10 sept.	20.000						
soir		5.000	0	106 poly.			
11 sept.	10.000	5.000	0	360 poly.	1,20		
Arrêt de la pénicilliothérapie I. M. et I. R. (11 sept. à 12 h. et 12 sept.)							
13 sept.		5.000	Pneum.	440 po'y.	0,70	0,42	
14 »		7.500	Pneum.	1.080 poly.	0,60	0,68	6,85
15 »		7.500	0	1.680 poly.	0,60	0,52	6,60
16 »		7.500	0	116 po'y.	1,20	0,64	6,70
17 »		7.500	0	418 poly.	1,20	0,64	
18 »		7.500	0	9 lymph.	0,70	0,40	6,90
19 »		5.000	0	8 lymph.	0,75	0,41	7,10
20 »			0	23 lymph.	0,40	0,47	
21 »			0	24 lymph.	0,80	0,50	7
22 »			0	24 lymph.	0,50	0,60	7
28 P. L. de contrôle			0	7 lymph.	0,50	0,34	7,10

au membre inférieur gauche avec déviation des yeux vers la gauche, mydriase, absence totale de contracture rachidienne et flaccidité généralisée (sauf légère hypertonie du membre inférieur gauche). Les réflexes rotuliens et achilléens sont présents, cutanés plantaires en flexion, mais Mendel et Rossolimo des deux côtés. Le foie déborde de 1 cm., et l'auscultation pulmonaire révèle un encombrement bronchique généralisé, pas d'otite.

A la P. L., liquide trouble contenant de très nombreux pneumocoques et 124 éléments (dont 62 % de polynucléaires).

Dès l'entrée, traitement par : pénicilline I. R. 10.000 U. O.; pénicilline 1. M. 5.000 U. O. toutes les 3 heures.

Evolution: Dès le lendemain, nette amélioration: température en légère baisse, clarification du liquide.

Le 6 octobre, devant l'amélioration clinique rapide (apyrexie, bon état général) et devant la stérilisation du L. C. R. suppression de la pénicillothérapie par voie générale, en ne maintenant qu'une injection intra-rachidienne de 10.000 U. O. par jour.

Le 7 octobre l'élévation thermique à 38°3 et la réapparition de convulsions obligent à réinstituer la pénicillothérapie par voie générale (40.000 U. O. par jour). Malgré cette reprise du traitement, la rechute se confirme par une ascension thermique à 40 degrés (9 octobre) et par la réapparition des pneumocoques dans le L. C. R. Devant la persistance de ces phénomènes, la sulfamidothérapie (2.090, 2 gr. 50 par jour) est institué le 11 octobre. Dès le 12, stérilisation du liquide et défévescence progressive parvenant à l'apyrexie le 16 octobre, où la pénicillothérapie est alors suspendue et la sulfamidothérapie à dose dégressive poursuivie jusqu'au 30 octobre. Le malade sort apparemment guéri le 9 novembre 1945. Voir le tableau suivant:

Dates	Pénicilline I. M.	Pénicilline I. R.	2.090	Germes	Cytologie	Albumine	Glucose	Chlorures
3 octobre	40.000	10.000		nom. pneum. pneum.	poly 62 % 124 lymph 28 %			
4 »	40.000	10.000		peu nomb. pneum.	1.200 poly.	2 gr.	0,20	
5 »	40.000	10.700		peu nomb.	260 poly.		0,80	7 gr.
6 »		10.000		0	76 lymph.	2,50	0,78	
7 »	40.000	10.000		0	24 lymph.	2,50	0,65	7 gr.
8 »	40.000	10.000		0	60 lymph.	1,25		6,70
9 »	40.000	10.000		0	1.440 poly.	1,60	0,34	6,80
10 »	40.000	10.000		nom. pneum.	1.200 poly.	1,60	0,26	0,90
11 »	40.000	10.000	2,50	nom. pneum.	400 poly.	2	0,57	0,90
13 »	40.000	10.000	2,50	0	80 lymph.	1,20	6,40	6,70
15 »	40.000	10.000	2	0	27 lymph.	0,35	0,56	6,85
18 »			1,50	0	23 lymph.	0,45	0,28	6,90
19 »			1,50	0	16 lymph.	0,40	0,42	6,80
20 »			1,50	0	9 lymph.	0,45	0,48	6,80
22 »			1,50	0	56 lymph.	0,90		6,80
27 »			1,50	0	2 leucocy.	0,40	0,64	7,20

En résumé: Méningite à pneumocoques du nourrisson au décours d'une coqueluche. Traitement initial par pénicillothérapie I.R. et I.M. amenant la stérilisation de L.C.R. au 4^e jour du traitement. Rechûte au 8^e jour sous couvert de la pénicillothérapie I.R. Guérison par reprise de la pénicillothérapie I.M. associée à la sulfamidothérapie (2090).

CHAPITRE IV

Les éléments du pronostic des méningites à pneumocoques en fonction de la Pénicillothérapie

Les observations que nous venons de rapporter nous permettent de souligner la valeur de certaines notions dans le pronostic des méningites à pneumocoques. Nous ne nous arrêterons pas ici à un simple point de vue statistique qui dans une telle série d'observations, serait assez défavorable, et sans doute faussement défavorable, aux méthodes thérapeutiques actuelles. En fait, malgré le progrès thérapeutique réel que représente la pénicillothérapie, il est certain que de nombreux facteurs interviennent pour faire des méningites pneumococciques des affections toujours redoutables.

1° CERTAINES NOTIONS ÉTIOLOGIQUES: ont avec la pénicillothérapie une certaine valeur pronostique.

a) *Le type de pneumocoque*: semble aujourd'hui assez négligeable devant la polyvalence des moyens thérapeutiques. Toutefois, si la sensibilité des pneumocoques à la pénicilline est indépendante du type microbien, elle peut varier suivant les souches. Certaines souches pourraient même être pénicillo-résistantes, ainsi qu'il résulte de certaines études expérimentales. En fait, les conditions de la pénicillo-résistance sont encore assez mal connues à l'heure actuelle.

b) *Les méningites secondaires*: à un foyer septique de voisinage, accessible au drainage chirurgical, demeurent, semble-t-il d'une moindre gravité que les formes secondaires à une pneumopathie et surtout que les formes d'allure primitive. Il est cependant possible de voir certaines méningites otitiques prendre une évolution suraiguë, insensible à un traitement précoce, comme dans le cas de l'observation N° 1.

c) *Enfin l'âge des malades* est un facteur intéressant à considérer, et l'on doit remarquer que la plupart des cas favorables concernent des formes du nourrisson et de l'enfant, alors que les cas de guérison chez l'adulte demeurent exceptionnels (sauf dans le rapport de Gairns, Duthie, Levine et Smith, concernant 12 guérisons sur 16 cas de méningite à pneumocoques de l'adulte).

2° LA PRÉCOCITÉ DU TRAITEMENT est une des conditions essentielles du succès. Elle exige un diagnostic précoce et rapide de l'affection. Or ce diagnostic est une éventualité encore assez rare. En effet, si ce diagnostic est assez facile chez l'adulte, devant l'évidence des signes méningés (céphalées, vomissements, contracture rachidienne) qui imposent l'exploration rachidienne, il est loin d'en être de même chez le nourrisson, chez qui le mode de début est souvent très atypique ou oligosymptomatique. Dans les trois premières observations rapportées, nous voyons que les signes méningés sont extrêmement discrets (contracture rachidienne légère ou absente, pas de vomissements) que le début de l'affection est marqué soit par des symptômes d'ordre encéphalitique (paralysie flasque dans l'observation N° 1) eu égard auxquels l'existence d'une méningite purulente est une découverte de ponction, soit par des manifestations convulsives qu'il est habituel de mettre au comp-

te de l'hyperthermie et qui ne deviennent alarmantes que par leur persistance (observation III), ou par leur survenue en pleine apyrexie (observation II). De toute façon, ce sont des heures et des journées entières perdues avant la mise en œuvre du traitement, alors qu'une rachicentèse précoce, au premier jour d'apparition des troubles nerveux, eût permis d'établir certainement le diagnostic. Le pronostic est un fait d'autant plus défavorable que le traitement est plus tardivement entrepris et cette règle vaut aussi bien pour les méningites à pneumocoques du nourrisson que pour celles de l'adulte (voir observation IV).

3° LA VALEUR PRONOSTIQUE DES SIGNES LIQUIDIENS et surtout de leur évolution au cours du traitement, présente un réel intérêt.

La stérilisation du L. C. R. : n'a pas en elle-même une valeur absolue rapidement obtenue en général par la pénicillothérapie intra-rachidienne (4 jours en moyenne d'après WARING et SMITH), elle ne saurait constituer en effet un critère de guérison décisive. Il faut tenir compte de la possibilité des rechutes, du fait que la négativation bactériologique peut n'être qu'apparente et du fait que certaines formes suivent parfois une évolution fatalement progressive malgré l'absence de germes dans le L. C. R.

L'hypécytose : a également une valeur toute relative. LEMIERRE avait déjà insisté sur l'absence de toute relation entre la gravité de la maladie et l'importance de la réaction cellulaire. Or avec la pénicillothérapie, la formule cytologique se trouve encore influencée par la répétition des injections I. R. et perd de ce fait toute signification pronostique.

Les variations de la glycorachie conservent par contre une grande signification dans l'évolution des mé-

ningites à pneumocoques et doivent être suivies avec attention. Il en est de même de l'*albuminorachie* dont les fortes élévations paraissent avoir une signification défavorable.

4°. ENFIN L'ÉVOLUTION CLINIQUE des méningites à pneumocoques montre souvent de telles discordances entre les signes liquidiiens et l'état réel des malades, que le problème thérapeutique posé par ces méningites est loin d'être entièrement résolu par le simple fait de mettre en œuvre des substances douées d'une très grande activité bactériostatique. Les causes d'insuccès demeurent nombreuses, même avec un traitement précoce et suffisant. Les conditions anatomiques et biologiques réalisées par la localisation méningée de l'infection pneumococcique expliquant dans une certaine mesure la fréquence de ces insuccès : le rôle joué par les exsudations fibrineuses dans la formation des blocages, rend compte des grandes difficultés que l'on y rencontre pour mettre la substance active en contact avec tous les tissus infectés, et de la fréquence des rechutes. Enfin il est possible que des phénomènes d'encéphalite pneumococcique associés à l'infection méningée et en partie camouflée par elle, puissent parfois expliquer certains insuccès difficiles à rattacher aux causes ordinaires.

En conclusion, il nous apparaît donc que la pénicillothérapie n'a pas aussi radicalement transformé le pronostic des méningites à pneumocoques, qu'on pouvait penser après la publication des premiers succès. De nombreuses formes, chez le nourrisson comme chez l'adulte demeurent encore au-dessus de toute thérapeutique, même si l'évolution des signes liquidiiens semble présenter une amélioration rapide. Il est sans doute

encore trop tôt pour se prononcer définitivement sur la valeur de la méthode thérapeutique; nous devons en retenir pour l'instant la nécessité d'un traitement aussi précoce que possible, intense et prolongé administrant la pénicilline par la voie locale et par la voie générale, en association avec la sulfamidothérapie à base de sulfadiazine ou de méthyldiazine.

BIBLIOGRAPHIE

Pour l'ensemble de la bibliographie, consulter les ouvrages généraux :

- a) R. MARTIN, NITTI, B. SUREAU, et BERROD. — La pénicilline et ses applications pratiques. (Flammarion, édit., 1945.)
- b) A. ABAZA. — Acquisitions médicales récentes dans les pays alliés. (Doin, édit., 1946.)
1. — C. HURIEZ et J. PARIS. — Le traitement de la méningite à pneumocoques par les sulfamides. (*Gaz. des Hôp.*, n° 9-10, 29 janv.-1^{er} fév. 1941, p. 85.)
2. — M. JANBON, J. CHAPTAL, P. LAZERGUES et A. VEDEL. — Méningite pneumococcique suraiguë traitée sans succès par la sulfamidopyridine. Etude du bilan sulfamidé et de la répartition de la sulfamidopyridine fixée dans les tissus. (*Soc. des Sc. Méd. et Biol. de Montpellier*, 16 janvier 1942.)
3. — M. JANBON, J. CHAPTAL et R. BOSC. — Mort inopinée au décours d'une méningite cérébro-spinale traitée par la sulfamidopyridine à hautes doses. Blocage tissulaire de la sulfamidopyridine. (*Soc. des Sc. Méd. et Biol. de Montpellier*, 2 mai 1941.)
4. — M. JANBON et J. COSTE. — Méningite pneumococcique primitive à forme convulsive guérie après traitement sulfamidé. (*Soc. des Sc. Méd. et Biol. de Montpellier*, 4 avril 1941.)

5. — M. JANBON, PATOUNAS et Mlle M. GIRARD. — Méningite pneumococcique post-traumatique. Echec de la sulfamidothérapie. (*Soc. des Sc. Méd. et Biol. de Montpellier*, 13 juin 1941.)
6. — MARTIN, NITTI, SUREAU et BERROD. — Loc. cit.
7. — MATTÉI et RECORDIER. — Un an de pénicillothérapie à Marseille. (*Soc. de Méd. de Marseille*, 13 février 1946; et *Acad. de Médecine*, 2 avril 1946.)
8. — J. BOUCOMONT, R. BOSC, H. LATOUR et Mlle DUTARTRE. — Méningites aiguës graves traitées par perfusion veineuse continue à la pénicilline. (*Soc. des Sc. Méd. et Biol. de Montpellier*, 18 janvier 1946.)
9. — R. MARTIN, B. SUREAU, N. BOURCART et P. RABOUOT. — Pronostic et traitement des méningites à pneumocoques par les sulfamides. (*Paris médical*, n° 42, 20 octobre 1943, p. 269.)
10. — DE GENNES, MAHOUDEAU, CHARTRAIN et BASSET. — Méningite à pneumococque traitée par la méthyldiazine. Rechûte et guérison. (*Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 19 janvier 1943, p. 269.)
11. — MAYOUX et RABASTE. — Observations de méningites otitiques guéries par la pénicilline. (*Soc. Méd. des Hôp. de Lyon*, 18 janvier 1946.)
12. — J. TAPIE, SORREL, LAPORTE, GUINSBOURG, Mme ENJALBERT et Mlle TREVISAN. — Au sujet de deux observations de méningites à pneumocoques, guéries l'une chez l'adulte par les sulfamides, l'autre chez l'enfant par la pénicilline. (*Soc. de Méd., Chir. et Pharm. de Toulouse*, juin 1945.)
13. — MATTÉI, PAILLAS, TRISTANI et Mlle BOURGOGNE. — Méningite à pneumocoques consécutive à une fracture sinuso-ethmoïdale; amélioration puis

rechûte rapide après pénicilline; guérison par fermeture de la brèche ostéo-méningée et nouveau traitement pénicilliné. (*Soc. Méd. des Hop. de Paris*, 15 mars 1946.)

14. — LANGERON, LOGET, LEGRAND, MICHAUX et VAN AGT. Méningite à pneumocoques traumatique chez une malade porteuse d'un ostéome du sinus frontal. Rechûtes successives. Action des sulfamides,, de la pénicilline et de l'exérèse de l'ostéome. (*Soc. Méd. des Hop. de Paris*, 8 février 1946.)
15. — M. JANBON, J. CHAPTAL, L. BERTRAND et A. BORIES-AZEAU. — Deux cas de méningite pneumococcique du nourrisson guérie par pénicillothérapie. (*Soc. des Ss. Méd. et Biol, de Montpellier*, 18 janvier 1946.)
-

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	9
CHAPITRE PREMIER. — <i>L'évolution du traitement des méningites à pneumocoques</i>	10
CHAPITRE II. — <i>La conduite du traitement des méningites à pneumocoques par la pénicilline</i>	15
CHAPITRE III. — <i>Les observations recueillies dans le service de M. le professeur Janbon</i>	22
CHAPITRE IV. — <i>Les éléments du pronostic des méningites à pneumocoques en fonction de la Pénicillothérapie</i>	34
BIBLIOGRAPHIE	39

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers condisciples, et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Etre suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent, et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

En ma qualité de Censeur de
tour, j'ai lu la Thèse ayant pour
titre:

**Traitement
de méningite pneumococcique
par la pénicilline
et les sulfamides**

par RAMSES (Yacoub. Massoud)

Je pense que la Faculté peut en
permettre l'impression.

Montpellier, le 26 juin 1946.

Le Professeur:

JANBON.

Vu:

Montpellier, le 27 juin 1946.

Le doyen délégué:

TURCHINI.

Vu et permis d'imprimer:

Montpellier, le 28 juin 1946.

Le Recteur

Jean SARRAILH.

La Faculté de Médecine de Montpellier déclare que les opinions
émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être con-
sidérées comme propres à leur auteur; qu'elle n'entend leur donner
ni approbation ni improbation.

